

Crise du Covid-19: le testing et la vaccination à l'aune des rendements décroissants

Pr^e VALÉRIE D'ACREMONT^a, GRÉGOIRE CHAMBAZ^a et Pr BLAISE GENTON^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 904-8 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.780.904

CASCADES SYSTÉMIQUES ET RÉSILIENCE : COMPRENDRE ET AGIR

«The future is not what it used to be», titrait déjà Jörg Friedrichs en 2013. Si l'avenir est irréductiblement incertain, l'anticipation de trajectoires fait sens, que ce soit pour réduire les incertitudes ou pour s'y préparer. Comprendre ces trajectoires nécessite de comprendre ce qui les détermine et ce qu'elles impliquent, les conséquences de ces implications, et ainsi de suite. C'est ce que nous appelons des cascades systémiques. Friedrichs identifiait le bouleversement climatique et la raréfaction énergétique comme deux éléments déterminants des cascades à venir, mais nous pourrions en ajouter beaucoup d'autres, spécifiques à la santé – comme l'antibiorésistance, la délocalisation des chaînes de production de médicaments ou le vieillissement démographique – ou non. Dans cette rubrique, nous proposons d'explorer les implications de plusieurs de ces cascades pour nos systèmes de santé et pour les soins que nous donnons, mais pas seulement. Réfléchir à ces déterminants suggère d'investiguer également les vulnérabilités que ceux-ci révèlent. Mieux appréhender ces vulnérabilités est essentiel pour nous aiguiller sur comment – dans notre capacité limitée – nous pouvons faire face à ces cascades systémiques, individuellement et collectivement.

À l'heure du bilan des mesures sanitaires prises pour juguler la crise, nous avons soumis le testing et la vaccination à la grille d'analyse connue en économie de la santé: la loi des rendements décroissants. Dans une première phase, les rendements sont positifs et croissants, l'augmentation des bénéfices étant plus rapide que celle des coûts. Dans une deuxième phase, les rendements sont toujours positifs mais décroissants, l'augmentation des coûts étant plus rapide que celle des bénéfices. Dans une troisième et dernière phase, les rendements deviennent négatifs, les bénéfices diminuant malgré une augmentation des coûts. Tant le testing que la vaccination, très bénéfiques au début de la crise, ont progressivement suivi une trajectoire de rendements décroissants avec l'extension des mesures à des populations plus larges (asymptomatiques ou jeunes), ou par exemple avec l'apparition du variant Omicron.

Covid-19 crisis: testing and vaccination in the light of diminishing returns

At the time of the assessment of the sanitary measures taken to fight the crisis, we have analysed the testing and vaccination following the grid well known in health economics: the law of diminishing returns. In the first phase, the returns are positive and increasing, the increase in benefits being faster than the increase in costs. In the second phase, returns are still positive but decreasing, with costs increasing faster than benefits. In the third and last phase, the returns become negative, with benefits decreasing despite an increase in costs. Both testing and vaccination, which were very beneficial at the beginning of the crisis, progressively followed a

trajectory of diminishing returns with the extension of the measures to wider populations (asymptomatic or young persons), or for example with the emergence of the Omicron variant.

INTRODUCTION

Mars 2020, irruption du Covid-19. En quelques jours, la situation bascule face à ce nouveau coronavirus. Les autorités prennent des mesures exceptionnelles. Les infrastructures médicales et le personnel soignant se préparent à l'impact. La protection civile est mobilisée, et même l'armée. Les écoles ferment, le télétravail s'impose. Les nouvelles provenant d'Italie font craindre un dépassement rapide des capacités du système de santé.

Plusieurs vagues épidémiques et deux ans après, le système sanitaire a tenu le choc. La société, l'économie et la population ont fortement eu des impacts, mais ont globalement été résilientes. Malgré les délais courts, des vaccins efficaces contre les formes graves de la maladie ont été développés et la majorité de la population a pu en bénéficier.

La grandissante immunité collective a permis au Conseil fédéral de lever la dernière mesure de lutte contre la pandémie. Cette décision a agi comme une clôture symbolique de la situation spéciale Covid-19. En théorie, la fin des mesures implique de pouvoir revenir à une forme de normalité. En pratique, on peut en douter, la pandémie et les mesures prises ayant transformé les conceptions pré-Covid d'un «état normal». L'inédit – de mémoire vivante, tant l'ampleur de l'épidémie que sa cascade de conséquences sont sans comparaison, de même que les mesures prises pour y remédier; l'incertain – anticiper l'évolution de l'épidémie est très difficile;

^a Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1011 Lausanne
valerie.dacremont@unisante.ch | gregoire.chambaz@unisante.ch
blaise.genton@unisante.ch

l'efficacité réelle des mesures imposées est inconnue; et l'usure – visible aussi bien chez le personnel soignant (dont une partie a quitté la profession) que dans la population (dont la santé mentale s'est dégradée).

UN BESOIN DE BILAN

La fin de la situation de crise en Suisse doit nous permettre de prendre du recul, de faire un bilan des réussites et des échecs, en particulier de l'efficacité et de la pertinence des mesures sanitaires qui ont été prises. C'est une entreprise difficile, les études scientifiques pouvant apporter des preuves étant le plus souvent biaisées par les échantillons retenus (rarement représentatifs de la population générale), les facteurs confondants (car plusieurs mesures ont en général été prises simultanément) et sans groupe contrôle (car les mesures ont été prises partout en même temps ou alors dans des zones trop différentes pour être comparables). Cette évaluation est des plus délicates, car les résultats ont des implications affectives, symboliques et politiques importantes, exacerbées par la polarisation des opinions.

Amorcer un bilan est pourtant indispensable pour réconcilier les positions et tirer les leçons permettant de mieux faire face à une prochaine pandémie qui ne manquera pas de se produire. Plus important encore, bien comprendre les bénéfices et les coûts (au sens large du terme) des mesures prises doit nous permettre de repenser notre système de santé pour le rendre plus résilient face aux nouvelles crises qui se profilent (pas seulement d'origine sanitaire). Pour ce faire, nous proposons ici de soumettre le testing et la vaccination à une

grille d'analyse solide et réputée en économie de la santé: la loi des rendements décroissants (**tableau 1**).

LA LOI DES RENDEMENTS DÉCROISSANTS

La loi des rendements décroissants constitue une des premières contributions de la naissante discipline économique au début du 19^e siècle.¹ Si le principe n'est pas encore nommé comme tel, il porte alors déjà ses caractéristiques principales, c'est-à-dire la tendance de la productivité d'une activité à décroître, celle-ci pouvant même devenir négative (**figure 1**). Issu des débats sur la politique agroalimentaire britannique, le principe se réfère alors à deux observations. La première concerne la fertilité décroissante des différents types de terrain agricole. La seconde souligne les apports décroissants du travail humain. La première observation remarque que les récoltes les plus abondantes proviennent généralement des terrains plats, bien irrigués et suffisamment ensoleillés. À l'inverse, les terres en pente, délavées ou caillouteuses produisent significativement moins. La seconde observation souligne (pour une même exploitation) la nécessité de fournir de plus en plus de labeur pour augmenter les récoltes. Autrement dit, doubler la production requiert plus que le doublement du travail. Lorsque ces observations sont formalisées à la fin du 19^e siècle, les rendements décroissants se mesurent bien au-delà de la sphère agricole. Cette apparente ubiquité conduit alors les économistes à les nommer comme une «loi».

UTILITÉ DES ANALYSES PAR LES RENDEMENTS DÉCROISSANTS

La dynamique des rendements décroissants touche toute activité économique (biens et services) ou toute activité pouvant être analysée économiquement (comme les politiques publiques et interventions étatiques).² Elle forme d'ailleurs un des nombreux prismes d'analyse de l'action publique et la santé n'est pas en reste. C'est, par exemple, le cas dans la recherche pharmaceutique, où elle peut servir à analyser le dosage optimal d'une nouvelle molécule pour un effet significatif. Que cela soit au niveau des systèmes ou des interventions médicales, l'économie de la santé y recourt pour étudier la pertinence des politiques de santé ou des interventions en découlant.³

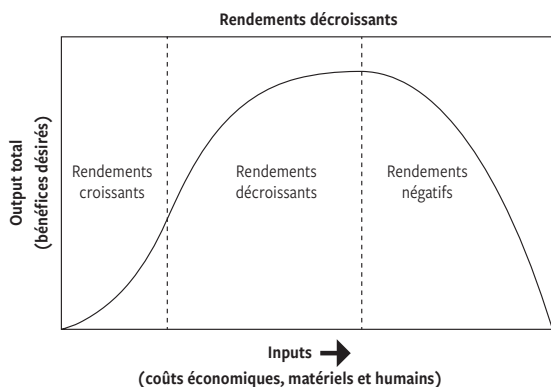
TYPES DE RENDEMENTS DÉCROISSANTS

Les rendements décroissants décrivent trois phénomènes: l'intensification et l'extension (souvent combinées l'une à l'autre), et enfin la dégradation. L'intensification – *plus de la même chose* – décrit l'augmentation d'un facteur d'une même nature (par exemple, un certain produit ou service) dans un système. Il s'agit du cas le plus fréquent. L'extension – *plus du même type de système* – désigne la transposition d'un type de système ailleurs. La décision des acteurs d'un système de procéder à une intensification et/ou une extension résulte de la tendance à privilégier les solutions les plus productives en premier lieu, ne laissant que les options les moins profitables pour la suite. À titre d'exemple, la nécessité d'augmenter progressivement la quantité d'engrais utilisés sur un terrain agricole pour garder le même rendement est un problème

FIG 1 Les différentes phases de la loi des rendements décroissants

Sur le graphique, l'output correspond aux bénéfices désirés. Dans le cas du testing pour le Covid-19, c'est le ralentissement de la transmission du virus; dans le cas de la vaccination, il s'agit de la protection contre une maladie grave ou un décès. L'input correspond aux coûts investis au sens large, c'est-à-dire en ressources humaines, matière, énergie ou argent.

Dans la première phase, les rendements sont positifs et croissants, car l'augmentation des bénéfices est plus rapide que celle des coûts. Dans la deuxième phase, les rendements sont toujours positifs mais décroissants, car l'augmentation des coûts est plus rapide que celle des bénéfices. Dans la troisième phase, les rendements deviennent négatifs, car les bénéfices diminuent malgré une augmentation des coûts.



(Adaptée des réf.3,13).

TABLEAU 1

Rendements décroissants: exemples du testing et de la vaccination pour le Covid-19 en Suisse

TDR: tests de diagnostic rapide.

Type de rendement décroissant	TESTING	VACCINATION
<p>Intensification Augmentation d'un facteur de production («plus de la même chose dans le même système»)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation globale de l'offre de testing Plus l'offre est importante, que ce soit par augmentation de la quantité de consommables, de centres de testing ou de personnel mis à disposition par centre pour tester, plus le seuil choisi par la population pour se tester s'abaisse, et plus la probabilité d'un résultat positif diminue • Augmentation de l'accès au testing en le décentralisant de plus en plus L'accès facilité au testing en le décentralisant aux pharmacies puis à la maison (autotest) augmente la fréquence à laquelle la population se teste, y compris pour un même épisode (un autotest positif devant par exemple être confirmé par un test fait par un professionnel) • Choix d'un test plus sensible mais moins spécifique pour détecter la contagiosité Parmi tous les tests, plus la proportion de PCR (plutôt que des TDR) est élevée, plus la probabilité que la personne testée positive soit contagieuse diminue (en raison de la durée de positivité après l'épisode aigu qui est beaucoup plus longue pour la PCR que les TDR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ajout d'une dose de rappel de plus dans la même population Faire une dose de rappel, dès l'apparition d'une diminution du taux d'anticorps dans la population, mobilise d'importantes ressources humaines et matérielles pour un bénéfice limité • Intensification de la communication sur la vaccination pour convaincre les vaccinohésitants Mobiliser de multiples efforts de communication pour augmenter la couverture vaccinale après la campagne de vaccination initiale (par exemple, la «Semaine nationale de la vaccination» qui a eu lieu en novembre 2021) apporte un résultat relativement faible en termes de personnes supplémentaires vaccinées
<p>Extension Extension d'un système en l'implémentant ailleurs («plus du même type de système ailleurs»)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Extension du testing à des présentations cliniques de plus en plus larges Plus les critères cliniques pour tester sont larges et donc moins spécifiques pour le Covid-19, plus la probabilité prétest (et donc post-test) de la maladie diminue, et par conséquent le «Number Needed to Test» pour détecter un cas augmente • Extension du diagnostic des personnes symptomatiques au dépistage de masse (population asymptomatique) Le taux de positivité des tests diminue fortement lors d'un dépistage de masse (à 1% ou même moins), même pendant les périodes de forte transmission 	<ul style="list-style-type: none"> • Extension de la vaccination à des populations de plus en plus jeunes La désescalade dans les groupes d'âge apporte, malgré le maintien d'une excellente efficacité vaccinale, un bénéfice réduit en termes de morbidité et mortalité en raison du faible taux de Covid-19 sévère dans les populations plus jeunes. De plus, les ressources nécessaires sont plus importantes vu le grand nombre de personnes éligibles • Vaccination de rappel proposée aux personnes jeunes sans facteurs de risque Proposer des rappels dans les populations jeunes sans preuve de bénéfice clair en termes de morbidité, mortalité et transmission a un rendement très faible
<p>Dégradation Diminution du rendement par la dégradation d'un facteur externe («plus de contraintes sur le système ou l'ensemble de systèmes»)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fenêtre de contagiosité de plus en plus étroite à chaque nouveau variant Le pic de la charge virale de chaque nouveau variant est plus étroit, survient plus tôt par rapport au début des symptômes et dure moins longtemps, diminuant la probabilité que le test soit fait au bon moment par rapport à la période de contagiosité • Propagation du virus de plus en plus rapide à chaque nouveau variant L'accélération du nombre quotidien de cas positifs est encore plus forte pour le variant Omicron que pour les variants précédents, amenant à un dépassement très rapide des capacités des centres de traçage à isoler les cas et tracer leurs contacts 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'efficacité du vaccin avec l'apparition de nouveaux variants Les primovaccinations et les rappels sont moins efficaces contre le variant Omicron que contre les variants précédents • Diminution de la motivation globale de la population à se faire vacciner Le rappel vaccinal de manière rapprochée a généré une certaine lassitude et une forme de fatalisme dans la population. De plus, la perte d'efficacité sur le variant Omicron a généré des doutes dans la population sur la pertinence de la vaccination pour atténuer les conséquences de la pandémie
<p>Possibles rendements négatifs</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du nombre de professionnel·les de la santé (inutilité de leur mise en isolement car personne positive mais non contagieuse) disponibles pour tester, isoler et tracer les contacts Au cours de l'épidémie, le nombre de personnes isolées mais non contagieuses a progressivement augmenté, en raison de l'élargissement des critères de testing et d'un pic de charge virale des nouveaux variants de plus en plus court et précoce par rapport au début des symptômes 	<ul style="list-style-type: none"> • Démonstration d'une excellente protection conférée par l'infection naturelle La démonstration d'une excellente protection conférée par l'infection naturelle, tant sur les nouveaux variants que sur le plan de la durée, questionne la pertinence des doses de vaccin répétées dans la population non à risque • Rejet de la vaccination en général, avec diminution de la couverture vaccinale pour d'autres maladies Continuer à recommander une primovaccination ou un rappel contre le Covid-19 dans un contexte de faible efficacité du vaccin pourrait influencer son acceptabilité et surtout celle des autres vaccins, ce qui pourrait avoir des conséquences graves sur la recrudescence de maladies transmissibles

d'intensification, alors que le choix d'agrandir une exploitation agricole en ajoutant des terrains de moins bonne qualité est un enjeu d'extension. Enfin, la dégradation – plus de contraintes – illustre la diminution du rendement d'un système ou d'un ensemble de systèmes sous l'effet de nouvelles contraintes. La réduction des récoltes due à une sécheresse persistante illustre ce dernier cas.

LE TESTING POUR LE COVID-19 DANS LA PERSPECTIVE DES RENDEMENTS DÉCROISSANTS

Pour évaluer le bénéfice du testing, la mesure de résultat la plus appropriée est la proportion des personnes infectées isolées pendant leur période de plus grande contagiosité.⁴ La simple proportion des personnes infectées identifiées comme

positives n'est pas une mesure appropriée, car: a) certaines personnes testées positives ont déjà transmis le virus (le résultat du test arrive alors trop tard); b) certaines personnes ne sont déjà plus contagieuses au moment où elles reçoivent le résultat du test, en raison du délai avant d'aller se faire tester et, pour la PCR, le délai avant de recevoir le résultat;⁵ c) les personnes asymptomatiques testées positives ne sont la plupart du temps pas contagieuses (car les tests restent positifs après infection pendant plusieurs jours pour les tests rapides et plusieurs semaines pour les PCR); et d) certaines personnes contagieuses s'isolent dès qu'elles pensent que leurs symptômes pourraient être dus au Covid-19 (la réception du résultat n'apportant donc pas de bénéfice). En revanche, recevoir un résultat positif est un incitatif important pour la décision ou l'obligation de s'isoler.

Le rendement du testing (mesuré en «Number Needed to Test» pour identifier un cas contagieux) diminue avec l'élargissement des critères de testing car la probabilité prétest, et donc post-test, d'être positif baisse. Au cours de l'épidémie, la liste des critères de testing s'étend progressivement à des symptômes de moins en moins spécifiques de la maladie – des critères initiaux de «toux ET fièvre» à «toux OU fièvre», puis à «toux OU fièvre OU perte du goût/de l'odorat», puis à «un critère majeur OU deux critères mineurs», à enfin «n'importe quel symptôme».

L'ouverture, puis l'imposition (via le certificat) du dépistage massif des personnes asymptomatiques – et ce, malgré le très faible nombre de personnes positives identifiées dès les premières évaluations de cette stratégie sur le terrain – présente un net rendement décroissant.⁶ De plus, quand les tests PCR sont utilisés à la place des tests rapides, les personnes identifiées sont pour la plupart asymptomatiques et donc le plus souvent non contagieuses (voir ci-dessus).

On peut s'interroger sur de potentiels rendements négatifs quand un grand nombre de personnes testées positives, mais non contagieuses, sont mises en isolement – comme cela a été fait pendant la vague due au variant Omicron. Si elles font professionnellement partie de secteurs essentiels – en particulier des soins – leur absence met en effet en péril le bon fonctionnement des services, y compris du testing. C'est la raison pour laquelle la durée de l'isolement est finalement réduite par les autorités de dix à cinq jours (lorsque le variant Omicron a pris le dessus sur le Delta). Un autre possible rendement négatif se trouve dans l'indisponibilité croissante de personnel qualifié, car assigné à faire de plus en plus de testing ou de traçage de contacts plutôt que d'autres tâches ayant un impact sur la transmission du virus, comme la vaccination.

VACCINATION POUR LE COVID-19 DANS LA PERSPECTIVE DES RENDEMENTS DÉCROISSANTS

Pour pouvoir évaluer le bénéfice d'un vaccin en termes de santé publique et également comparer ce bénéfice à celui d'autres vaccins déjà déployés, la meilleure mesure de résultat est les années de vie corrigées par l'incapacité (ACVI en français ou DALYs (Disability-Adjusted Life Years) en anglais). Dans le cas du Covid-19, étant donné qu'il s'agit d'une maladie dont décèdent surtout les personnes très âgées et que les

séquelles sont en général limitées dans le temps, les ACVI perdues sont peu importantes en comparaison avec la malaria, le VIH ou la tuberculose. Cependant, les objectifs de la vaccination contre le Covid-19 sont avant tout de limiter le nombre d'hospitalisations (pour éviter la surcharge de ces structures) et de décès (considérés comme peu acceptables même à un âge avancé dans nos sociétés). Dans ce cadre, l'argument principal pour la vaccination des personnes plus jeunes était surtout de diminuer la circulation du virus et éviter ainsi l'apparition de nouveaux variants ainsi que les isolements et donc la paralysie potentielle de secteurs essentiels pour le fonctionnement de la société. Ces bénéfices sont différents et doivent être évalués par d'autres mesures de résultat. Ils ne sont par conséquent pas discutés ci-dessous.

Lors des deux premières vagues, le bénéfice après une primo-vaccination (deux doses, ou une infection et une dose) pour les populations à risque de complications était considérable en termes d'hospitalisations et de décès évités. Le gain pour les populations plus jeunes est alors clairement moindre en raison de la faible incidence d'hospitalisations et de décès dans ces groupes d'âge. Le rendement décroît ainsi avec l'élargissement des indications à des personnes chaque fois plus jeunes. Par la suite, si la vaccination de rappel apporte un bénéfice additionnel pour les populations à risque, il est nettement plus faible qu'après la primovaccination.⁷ Le bénéfice du rappel sur les hospitalisations dans les populations jeunes est, quant à lui, toujours à démontrer.

L'apparition du variant Omicron a diminué le rendement général de la vaccination puisque: a) ce variant est moins virulent; et b) la protection conférée par la vaccination est plus faible.⁸ Une étude récente et une scope review indiquent que la protection à long terme obtenue par une infection naturelle seule est plus efficace et durable sur les formes sévères de la maladie que celle obtenue par la vaccination seule, la combinaison des deux étant encore mieux.⁹⁻¹¹ Enfin, l'augmentation progressive de l'immunité collective due à la fois à la vaccination et à l'infection naturelle réduit encore le rendement de rappels ultérieurs. Finalement, si l'on se base non plus sur les hospitalisations et les décès évités, mais sur les ACVI, le rendement de la vaccination contre le Covid-19 est évidemment globalement nettement moindre.

En ce qui concerne de potentiels rendements négatifs, se pose la question d'évaluer si la répétition rapprochée de rappels, comme proposée par certains pays (d'ailleurs en rupture avec les recommandations de l'OMS), n'entraîne pas une augmentation de la vaccinohésitance, cela pas seulement pour les vaccins contre le Covid-19, mais également pour les vaccinations de routine.¹² La répétition des doses tous les trois à quatre mois semble, quoi qu'il en soit, une stratégie peu efficace.

CONCLUSION

Les soins médicaux et les systèmes de santé sont particulièrement exposés à la loi des rendements décroissants.¹³ Les mesures de santé publique prises dans le contexte de la crise du Covid-19 n'échappent pas à cette règle. Cette réalité, en particulier celle des rendements négatifs, est la base du concept de la médecine «Less is more» émergeant en 2010 aux

États-Unis.¹⁴ Celui-ci est également reflété dans le principe «Primum non nocere», qui se décline sous la forme de l'initiative internationale *Choosing Wisely* (Smarter Medicine en Suisse).¹⁵ Appliquer ces principes est devenu encore plus essentiel dans le contexte des cascades systémiques actuelles,¹⁶ que ce soit la diminution des flux de matières premières et d'énergie, la pénurie de professionnels de la santé ou l'impératif de ne pas dépasser les limites planétaires.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les nouvelles pratiques médicales et interventions de santé publique doivent être évaluées de manière dynamique pour s'assurer que leur utilité reste suffisante malgré leur tendance fréquente à être de moins en moins rentables
- Certaines pratiques ou interventions peuvent même devenir délétères en raison d'une possible évolution vers des rendements négatifs
- Appliquer les principes de la médecine «Less is more», soutenus par les initiatives *Choosing Wisely* (Smarter Medicine en Suisse) est devenu essentiel dans le contexte des risques systémiques actuels

1 Brue SL. Retrospectives: The Law of Diminishing Returns. *J Econ Perspect* 1993;7:185-92.

2 Snowdown C. False Economies: Myths about Public Health Spending. *Institute of Economic Affairs*; 2020. Disponible sur: <https://iea.org.uk/wp-content/uploads/2020/05/False-Economies.pdf>

3 Pindyck RS, Rubinfeld DL. *Microeconomics*. 9^e éd., global edition. New York: Pearson, 2018.

4 Schwob J, Miauton A, Hostettler M, et al. Diagnostic du Covid-19 en milieu ambulatoire. *Rev Med Suisse* 2021;7:862-5.

5 *Kendall EA, Arinaminpathy N, Sacks JA, et al. Antigen-Based Rapid Diagnostic Testing or Alternatives for Diagnosis of Symptomatic COVID-19: A Simulation-based Net Benefit Analysis. *Epidemiology* 2021;32:811-819. DOI: 10.1097/ede.0000000000001400.

6 Sancosme Y, Selby K, D'Acremont V, et al. Dépistage de masse du Covid-19 : quelles leçons tirer des récentes expériences ? *Rev Med Suisse* 2021;17:877-80.

7 Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a Third Dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine for Preventing Severe Outcomes in Israel: an Observational Study. *Lancet* 2021;398:2093-100. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02249-2.

8 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* 2022;NEJMoa2119451. DOI: 10.1056/NEJMoa2119451.

9 Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, et al. Protection and Warning of Natural and Hybrid Immunity. *MedRxiv*; 2021.

Disponible sur : <https://doi.org/10.1101/2021.12.04.21267114>

10 *Pilz S, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 Reinfections: Overview of Efficacy and Duration of Natural and Hybrid Immunity. *Environ Res* 2022;209:112911. DOI: 10.1016/j.envres.2022.112911.

11 Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of Infection, Hospitalisation, and Death Up to 9 Months After a Second Dose of COVID-19 Vaccine: A Retrospective, Total Population Cohort Study in Sweden. *Lancet* 2022;399:814-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00089-7.

12 Hirabayashi K. The Impact of COVID-19 on Routine Vaccinations. Reflections during World Immunization Week 2020. Disponible sur : www.unicef.org/eap/stories/impact-covid-19-routine-vaccinations

13 Tainter J. *The Collapse of Complex Societies*. Cambridge University Press, 1988; p.102-3.

14 Kherad O, Peiffer-Smadja N, Karlafti L, et al. The Challenge of Implementing Less is More Medicine: A European Perspective. *Eur J Intern Med* 2020;76:1-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.014.

15 Hayoz D. Primum Non Nocere? *Rev Med Suisse* 2021;7:1487.

16 **De Decker K. Les soins de santé high-tech sont-ils écologiquement durables? *Low Tech Magazine*. (Consulté le 18 février 2021). Disponible sur: <https://solar.lowtechmagazine.com/fr/2021/02/how-sustainable-is-high-tech-health-care.html>

* à lire

** à lire absolument